

© ТРОФИМОВИЧ Е.М., АЙЗМАН Р.И., 2019

Трофимович Е.М.¹, Айзман Р.И.^{1,2}**СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ КАК МЕТОДИЧЕСКАЯ ОСНОВА ОЦЕНКИ ЕЁ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА**¹ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, 630108, Новосибирск;²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», 6301026, Новосибирск

Физиолого-гигиенический анализ метаболизма питьевой воды является методологической основой для изучения обмена микроэлементов и обоснования гигиенических норм водопотребления и определения её микроэлементного состава. На основе литературных данных представлена физиологическая система метаболизма питьевой воды как научная основа для гигиенического нормирования её микроэлементного состава. Показано, что питьевая вода в качестве основных неотъемлемых компонентов содержит семь витальных ионов и восемь основных органотропно-облигатных химических элементов. Витальные ионы и молекулы воды являются главными минеральными компонентами водно-солевого обмена, участвуют во всех обменных процессах, включая энергетический обмен и терморегуляцию организма. Витальные и органотропно-облигатные химические элементы могут входить в состав ферментов, биосубстратов, активировать/ингибировать ферменты или избирательно катализировать реакции обмена веществ. Циркуляция воды в организме осуществляется по транскорпоральному и интракорпоральному циклам, сбалансированными нейро-гормональными механизмами регуляции водно-солевого обмена. Транскорпоральный цикл имеет прямую связь с внешней средой, а интракорпоральный представляет собой внутреннюю среду организма. Описаны водно-солевые нагрузочные пробы для оценки водно-электролитного гомеостаза организма и физиолого-гигиенического обоснования потребления ионов. Заключение. Витальные ионы и органотропно-облигатные химические элементы в питьевой воде должны иметь диапазон гигиенических норм, границы которых устанавливаются в хроническом гигиеническом эксперименте, а выбор концентраций (доз) обосновывается в субхроническом опыте с использованием нагрузочных проб на систему регуляции метаболизма питьевой воды, что показано на примере магния.

Ключевые слова: метаболизм питьевой воды; химический состав воды; регуляция водно-солевого баланса; транскорпоральный и интракорпоральный циклы; магний.

Для цитирования: Трофимович Е.М., Айзман Р.И. Система метаболизма питьевой воды как методическая основа оценки её минерального состава. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(5): 555-562. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-555-562>

Для корреспонденции: Трофимович Евгений Михайлович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, 630108, Новосибирск. E-mail: ngi@niig.su

Айзман Роман Иосифович, доктор биол. наук, проф., засл. деятель науки РФ, зав. каф. анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО Новосибирского государственного педагогического университета, гл. науч. сотр. ФБУН Новосибирского НИИ гигиены Роспотребнадзора, 6301026, Новосибирск. E-mail: aizman.roman@yandex.ru

Финансирование. Статья не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2018

Принята к печати 06.02.2019

Опубликована 06.2019

Trofimovich E.M.¹, Aizman R.I.^{1,2}**SYSTEM OF METABOLISM OF DRINKING WATER AS A METHODOLOGICAL BASIS FOR THE ESTIMATION OF ITS MINERAL COMPOSITION**¹Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, 630108, Russian Federation;²Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, 6301026, Russian Federation

The physiological-hygienic system of drinking water metabolism is presented. Drinking water was shown to contain seven vital ions and eight organotrophic-obligate chemical elements as major integral components. Vital ions and water molecules are the main components of water-salt metabolism, are involved in all metabolic processes, including energy metabolism and thermoregulation of the body. Organotrophic-obligate chemical elements can enter the composition of enzymes and selectively catalyze enzymatic processes. Circulation of water in the body is carried out both via transcorporate and intracorporal cycles, the adjustable by mechanisms of water-salt metabolism regulation. Transcorporate cycle has a direct relationship with the environment, and the intracorporal cycle is an internal medium. Vital ions and organotrophic-obligate chemical elements in drinking water have a range of hygienic norms that is demonstrated on the example of magnesium.

Key words: drinking water metabolism; the chemical composition of water; regulation of water-salt balance; transcorporate and intracorporal cycles; magnesium

For citation: Trofimovich E.M., Aizman R.I. System of metabolism of drinking water as a methodological basis for the estimation of its mineral composition. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(5): 555-562. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-555-562>

For correspondence: Evgeny M. Trofimovich, MD, Ph.D., DSci., chief researcher of the Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, 630108, Russian Federation. E-mail: ngi@niig.su

Information about the author: Aizman R.I., <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: 30 January 2018

Accepted: 06 February 2019

Published 06.2019

Метаболизм питьевой воды как гигиеническая система был впервые представлен автором этой работы в статье [20]. Было показано, что оценка гигиенических свойств полезной для организма питьевой воды должна учитывать молекулярные механизмы регуляции обмена внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, концентрации в ней основных ионов водно-солевого обмена и выделения из организма водных растворов всех конечных продуктов метаболизма. Взаимосвязь процессов поступления питьевой воды в организм по рефлексу жажды, поддержание постоянства объёма и состава водных секторов организма, баланса витальных ионов питьевой воды между внеклеточной средой и цитоплазмой, а также экскреция воды во внешнюю среду регулируется нейро-гормональными механизмами [8, 11, 13]. Эти процессы представлены в виде физиолого-гигиенической схемы метаболизма питьевой воды (рис. 1), состоящей из гигиенически значимых интракорпорального цикла, относительно стабильно регулирующего баланс воды и ионов в организме, и транскорпорального цикла, обеспечивающего связь внутренней и внешней среды организма за счёт активного потребления и экскреции жидкости, а также блока центральной регуляции всей системы метаболизма воды и витальных ионов [20]. Эти теоретические положения являются актуальными в установлении диапазона допустимых гигиенических норм (ДГН) содержания ионов и химических элементов в питьевой воде.

На основе литературных данных и собственных исследований авторов представлен теоретический анализ метаболизма питьевой воды и нейрогуморальных факторов регуляции водного баланса в системе осмо- и волюморегуляции. Этот анализ представлен на схемах в рис. 1 и 2. На их основе теоретически обоснованы и экспериментально с помощью разработанных авторами водно-солевых нагрузочных проб [15] доказаны возможности определения гигиенических нормативов допустимых концентраций макро- и микроэлементов в питьевой воде.

Питьевая вода служит основой всех метаболических процессов в организме и базисным субстратом водно-солевого обмена. Она является гигиенически полезным раствором необходимых организму природных химических веществ (ионов), названных нами витальными и органотропно-облигатными (табл. 1).

Витальные ионы участвуют в обеспечении возбудимости тканей, генерации электрического потенциала в клеточных мембранах, во всех метаболических реакциях организма, а органотропно-облигатные ионы могут входить в состав ряда ферментов, выступать как активаторы, ингибиторы или катализаторы отдельных биохимических реакций [23]. Например, Cu^{2+} активирует цитохромоксидазу, тирозиназу, церулоплазмин; Fe^{2+} – цитохромы, пероксидазу, каталазу, ферродоксин; Zn^{2+} активирует алкогольдегидрогеназу, карбоангидразу, ординазу; Co^{2+} выступает как кофермент в составе глицилглициндипептидазы и 5-дезоксадеозилкобаламина (метил-КоА-карбонилмутаза), производного витамина B_{12} ; F^- входит в состав ткани зубов; J^- участвует в синтезе и секреции тироксина и трийодтиронина [6, 7, 9, 10]. Следовательно, физиолого-гигиенически полезная питьевая вода должна содержать семь витальных и восемь основных органотропно-облигатных ионов, незаменимых в жизненных процессах человека [19]. Активация, ингибирование ферментов или катализ реакций зависит от концентрации ионов в жидкостях организма. Например, при оптимальном содержании Mg^{2+} в плазме скорость зависимых от него ферментативных реакций протекает в гомеостатическом режиме, а при повышении его концентрации – снижается [6]. Это приводит к необходимости обоснования диапазона допустимых гигиенических норм витальных и органотропно-облигатных ионов в питьевой воде.

Вода как растворитель природных химических веществ электрически полярна вследствие характерного расположения электронов в молекуле H_2O . Кислород притягивает к себе электроны водорода, частично «обнажая» их положительно заряженные ядра, в результате чего атомы водорода придают молекуле H_2O положительный заряд, а атомы кислорода, за счёт полученных от водорода электронов, – отрицательный заряд. Так, H_2O , не обладая суммарным зарядом, становится электрическим диполем. Полярность молекул воды способствует их взаимному притяжению с образованием ассоциаций, поддерживаемых непрочными межмолекулярными водородными связями. Электронные орбиты кислорода обуславливают тетраэдрический порядок направленности водородных связей между молекулами

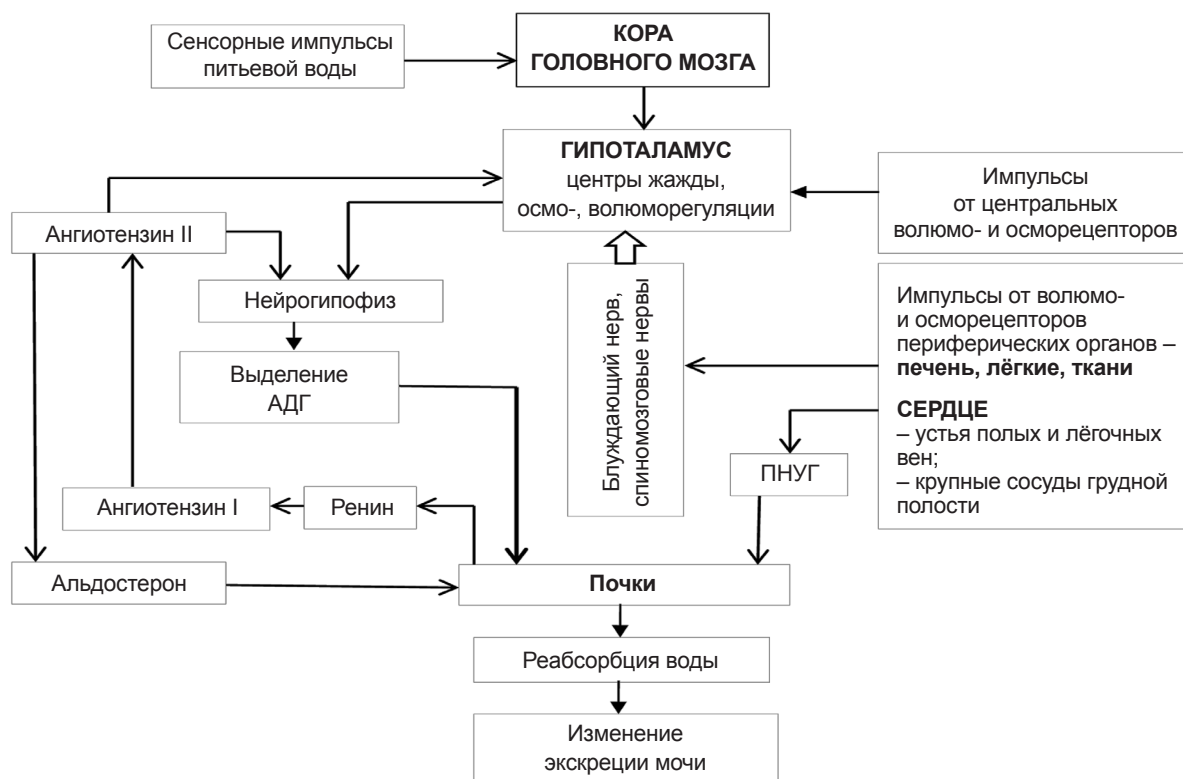


Рис. 1. Схема регуляции метаболизма воды. Антидиуретический гормон (АДГ) – предсердный натрийуретический гормон (ПНУФ).

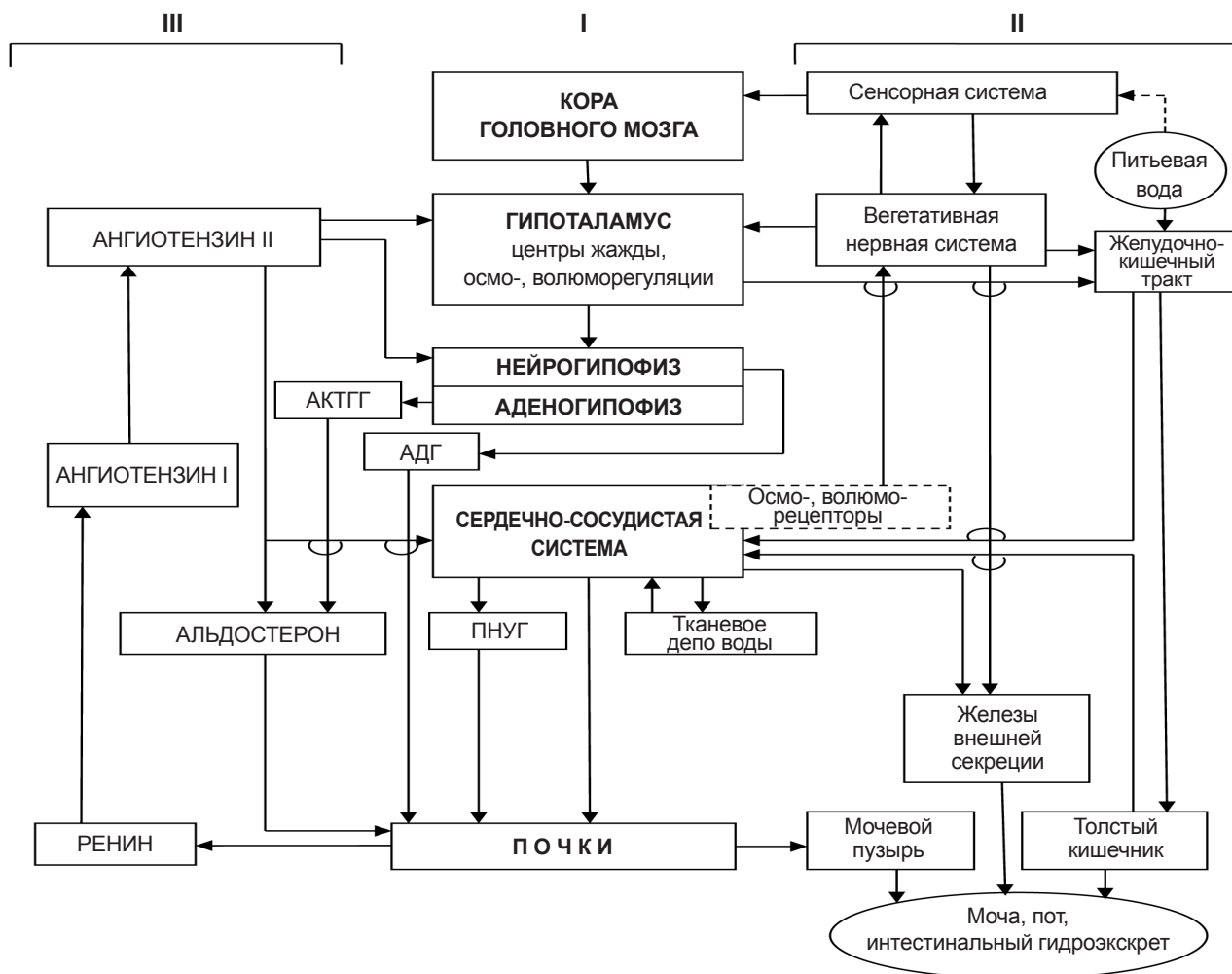


Рис. 2. Физиолого-гигиеническая схема регуляции метаболизма питьевой воды: I – блок центральной регуляции «почки – ССС – ЦНС»; II – транскорпоральный цикл метаболизма питьевой воды; III – интракорпоральный цикл метаболизма питьевой воды.

АКТГ – адренокортикотропный гормон; АДГ – антидиуретический гормон; АНУГ – предсердный натрийуретический гормон.

H_2O с образованием из них компактных упорядоченных пространственных кластеров. Некоторое количество молекул H_2O , не ориентированных между собой на образование водородных связей, остаётся в состоянии свободных мономеров, не объединённых в кластеры. В совокупности это придаёт воде уникальные физические и химические свойства по сравнению с другими жидкостями [17].

Степень ионизации молекул воды незначительна. При температуре 22 °С из каждых 55,51 г-моль, содержащихся в 1 дм³ воды, образуется лишь по 10⁻⁷ г-моль ионов H^+ и OH^- . Это позволяет считать, что количество молекул H_2O в любом объёме питьевой воды является величиной преобладающей и практически постоянной. При равенстве ионов H^+ и OH^- вода имеет нейтральную реакцию, выражаемую отрицательным логарифмом концентрации $H^+ = 10^{-7}$ (рН = 7). В биосредах организма рН < 7 свидетельствует о наличии ацидоза, а рН > 7 – алкалоза. От величины рН зависит активность метаболических реакций обмена веществ. В организме человека внутриклеточные ферменты активны при рН = 7, а внеклеточные ферменты имеют различный диапазон рН-активности. Например, пепсин активен при рН < 7, а панкреатические ферменты – при рН > 7 [6, 9].

В природе полярные молекулы воды растворяют и постоянно удерживают в ионизированном виде соли витальных или органотропно-облигатных ионов. Например, соль $NaCl$, имеющая очень стабильную кристаллическую решётку, поддерживается в питьевой воде в виде физиологически активных ионов Na^+ и Cl^- за счёт разности энергии водородных ионных Н-Н и кова-

лентных Н-О связей в молекулах воды. В организме вода диспергирует и превращает органические молекулы в химически активные мицеллы. Вода является химическим веществом, активизирующим реакционные свойства белков, нуклеиновых кислот, липидов и других биологических субстратов организма.

Суточное потребление питьевой воды взрослым человеком массой 70 кг при комфортной температуре воздуха в покое составляет 1 000–2 400 мл, а при увеличении температуры воздуха до 32 °С – 2 840 мл. При умеренной физической нагрузке и комфортной температуре воздуха суточная норма потребления питьевой воды взрослым человеком увеличивается до 3 000 мл. Норма потребления питьевой воды для детей 5–14 лет при комфортной температуре окружающей среды находится на уровне от 1 000–1 200 до 1 310–1 670 мл исходя из индивидуальных особенностей [24]. Количество воды в организме человека в зависимости от возраста составляет 60–85% от массы тела (табл. 2).

Таблица 1

Ионный состав питьевой воды

Питьевая вода	H_2O [H ⁺][OH ⁻]	Катионы и анионы	
		витальные	органотропно-облигатные
		K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-}	Fe^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mo^{2-} , F^- , J^-

Таблица 2

Общее количество воды в организме человека [24]

Возраст	Вода, мл на 1 кг массы тела
Новорождённые	757 (703–811)
6–12 месяцев	604 (579–638)
5–10 лет	615 (565–665)
17–20 лет	602 (502–702)
20–32 года	519 (456–599)
35–54 года:	
мужчины	554 (447–641)
женщины	482 (405–543)
60 лет и старше	541 (478–628)

В организме к объёму потреблённой питьевой воды добавляется около 300 мл метаболической воды как продукта катаболизма: при метаболизме одного грамма гликогена образуется 1,5 мл воды, 1 г белка – 3 мл воды, 1 г жира – 1,07 мл воды [9].

Весь объём жидкости тела человека распределяется в органах и тканях неравномерно (табл. 3). Жидкость занимает внутриклеточный и внеклеточный секторы организма. Если принять объём всей жидкости тела за 100%, то к внутриклеточному сектору относится 65–70%, к внеклеточному сектору – 25–30% интерстициальной (межклеточной) и 5% внутрисосудистой жидкости [8, 29].

Метаболизм питьевой воды с позиции гигиенической антропологии мы разделили на два функционально связанных цикла: транскорпоральный и интракорпоральный (см. рис. 2) [19, 20].

Транскорпоральный цикл представляет собой совокупность процессов, связанных с поступлением питьевой воды в организм и выделением жидкости в окружающую среду через почки, кишечный тракт, лёгкие, кожу и железы внешней секреции (орально-гастро-интестинальное пространство) (табл. 4).

Интракорпоральный цикл включает процессы обмена жидкости между водными секторами тела, которые не имеют прямой анатомической связи с внешней средой. В интракорпоральный цикл входят также тканевые водные депо (скелетные мышцы,

Таблица 3

Масса органов, тканей и объём жидкостей тела человека массой 70 кг [24]

Орган, ткань	Суммарная масса, г	Суммарный объём жидкости, мл/см ³
Тело стандартного мужчины	70 000	60 000
Мышцы	30 000	23 000
Кожа	2 000	1 800
Жир тела	13 500	2 300
Подкожные ткани	4 100	3 700
Скелет	10 000	3 300
Желудочно-кишечный тракт	2 000	1 800
Кровеносные сосуды	1 800	1 700
Кровь	5 600	5 400
Печень	1 650	1 470
Мозг	1 400	1 350
Лёгкие (2)	825	775
Сердце	330	300
Почки (2)	300	270
Мочевой пузырь	150	140
Поджелудочная железа	110	100
Слюнные железы (6)	50	48
Глаза (2)	30	27

Таблица 4

Водный баланс взрослого человека [24]

Параметр	Количество воды, мл
Поступление воды в организм, в том числе с пищей:	
питьевая вода	1 000–1 700
пища твёрдая	600–650
пища жидкая	600–650
метаболическая вода	300–100
общее потребление	2 500–3 000
Выделение воды из организма, мл:	
моча	1 400–1 700
пот	450–550
водяные пары при дыхании	350–650
интестинальный гидроэскрет	300–100
общее выведение	2 500–3 000

селезёнка, соединительная ткань, жировая ткань) и жидкости, инкапсулированные в анатомически замкнутых макропространствах (серозные жидкости плеврального, перикардального, абдоминального пространств, синовиальная жидкость суставов и сухожильных влагалищ, жидкости внутренних камер глаза, ликвор, амниотическая жидкость) (табл. 5).

Плевральная, перикардальная и перитонеальная серозные жидкости полностью обновляются 40–60 раз в сутки, ликвор – 6–8 раз, а синовиальная жидкость в коленных суставах практически каждый час. При этом объёмы и качественный состав каждой жидкости остаются стабильными. В органах и тканях, входящих в интракорпоральный метаболический цикл, содержание воды в 5,6 раза больше, чем в транскорпоральном. Транскорпоральный и интракорпоральный циклы связаны между собой и сохраняют в организме динамический гомеостаз благодаря общему нейро-гормональному механизму регуляции поступления жидкости, её метаболического обмена и экскреции.

Все жидкости организма содержат ионы. В организме человека общее содержание витальных химических элементов преобладает над содержанием органотропно-облигатных элементов. Распределение их в органах и тканях неравномерно. Так, в крови, коже и жировой ткани они распределены в такой соразмерности: $Na > K > Ca > Mg$; в скелетных мышцах – $K > Ca > Na > Mg$; в мягких тканях, в желудочно-кишечном тракте и в головном мозге – $K > Na > Ca > Mg$ [18]. Среди органотропно-облигатных химических элементов во всех основных органах, тканях и жидкостях преобладает ион железа: $Fe > Zn > Cu > Mn > Mo > Co$ (табл. 6).

Суточное количественное поступление витальных и органотропно-облигатных ионов в организм находится в соотношении 370:1. Выделение витальных ионов из организма в покое происходит преимущественно с мочой в количественном соотношении моча : фекалии = 7,4 : 1. Органотропно-облигатные химические элементы Fe , Mn , Cu , Zn выделяются из организма преимущественно с фекалиями, а Co , Mo , F , J – с мочой.

Внеклеточная и внутриклеточная жидкости значительно отличаются по концентрации витальных ионов (табл. 7).

Поступление питьевой воды в организм регулируется механизмом жажды, которая возникает при уменьшении объёмов внутри- и/или внеклеточных пространств в результате потери воды организмом (абсолютная дегидратация, обезвоживание) или при увеличении поступления натрия в организм без потери воды (относительная дегидратация) [29, 30]. В обоих случаях основной причиной перераспределения воды между внутриклеточным и внеклеточным пространствами является увеличение осмолярности среды, что, наряду с уменьшением объёма жидкости в организме, активирует нейро-гуморальные механизмы благодаря возбуждению рецепторов, реагирующих на уменьшение объёма притекающей к сердцу крови (волюмореперторы), или на увеличение осмолярности (осмореперторы) [11, 12, 22, 27]. Последние расположены в периферических органах, тканях

Таблица 5

Содержание воды в органах, тканях и структурах интракорпорального и транскорпорального циклов метаболизма питьевой воды у стандартного человека* [20, 24]

Метаболизм питьевой воды					
интракорпоральный цикл			транскорпоральный цикл		
орган, ткань, жидкость	масса, г	содержание воды, г	орган, ткань, жидкость	масса, г	содержание воды, г
Мышцы скелетные	28 000	22 000	Слюнные железы	85	64
Кости скелета	10 000	3 300	Пищевод	40	30
Хрящ	1100	860	Желудок	150	110
Жировая ткань	13 500	2 300	Кишечник	1 000	790
Лимфатическая ткань	700	672	Печень	1 800	1300
Соединительная ткань	3 400	2 100	Желчный пузырь	10	7,3
Центральная нервная система	1 400	1 100	Поджелудочная железа	100	71
Головной мозг	1 400	1 100	Лёгкие (2)	1 000	780
Спинной мозг	30	23	Почки (2)	310	240
Щитовидная железа	20	15	Мочевой пузырь	45	29
Ликвор	120	120	Простата	16	13
Синовиальная жидкость	50	50	Кожа	2 000	1 800
Амниотическая жидкость	800	800	Молоко грудное	850	850
Всего...		34 440	Всего...		6 084,3

Примечание. * – стандартный человек – здесь совокупность средних величин антропометрических, анатомических и физиологических показателей.

и в гипоталамусе. Импульсы от рецепторов поступают в центр жажды гипоталамуса и интегрируются, в результате чего формируется мотивация жажды и стимуляция питьевого поведения. Одновременно с этим происходит ограничение экскреции воды почками вследствие выделения из нейрогипофиза в кровь антидиуретического гормона (АДГ), усиливающего реабсорбцию воды в почечных канальцах (см. рис. 1) [22, 25–27]. Почка в ответ

Таблица 6

Содержание органотропно-облигатных химических элементов и витальных ионов (в мг) в органах и тканях стандартного человека [18, 24]

Орган, ткань	Содержание химических элементов и ионов, мг					
	органотропно-облигатные химические элементы					
	Fe	Mn	Cu	Zn	Mo	Co
Всё тело	4200	12	72	2300	9,5	1,5
Все мягкие ткани	3300	7,2	65	1800	4,5	1,2
Кровь	2500	0,12	5,6	34	0,083	0,0017
Мышцы скелетные	1100	2,5	25	1500	1,3	0,2
Головной мозг	74	0,25	7,1	17	0,078	0,039
Печень	320	0,28	12	85	1,8	0,11
	витальные ионы					
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺		
Всё тело	100 000	140 000	1 000 000	19 000		
Все мягкие ткани	68 000	120 000	14 000	7 800		
Скелет	32 000	15 000	960 000	8 400		
Желудочно-кишечный тракт	1 300	1 500	120	150		
Жировая ткань	7 600	4 800	340	300		
Кожа, эпидермис	4 700	2 200	390	150		
Кровь	10 000	8 800	310	130		
Мышцы скелетные	440	84 000	870	310		
Сердце	76	140	120	190		
Головной мозг	2500	3700	110	180		

на уменьшение объёма циркулирующей жидкости в сосудистом русле и/или на понижение кровяного давления продуцирует гормон ренин, который участвует в реакции превращения пептида крови ангиотензиногена в гормон ангиотензин-I и последующий его переход в ангиотензин-II, стимулирующий центр жажды в гипоталамусе и вызывающий сосудосуживающий эффект, что обеспечивает баланс между объёмом сосудистого русла и количеством циркулирующей крови, стимулирует секрецию АДГ и гормона альдостерона. Совокупность этих процессов приводит к задержке воды и Na⁺ в организме, что способствует восстановлению относительного объёма жидкости [22, 28].

При избыточном поступлении питьевой воды в организм развиваются противоположные процессы – гипоосмия и гиперволемиа, что приводит к активации транскорпорального цикла метаболизма питьевой воды с усилением выведения воды через почки, кожу и кишечник. В этой реакции развиваются противоположно направленные дефициту питьевой воды в организме гормональные сдвиги: снижение секреции АДГ, торможение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также выделение предсердного натрийуретического гормона (ПНУГ), который секретируется при растяжении правого предсердия вследствие увеличенного объёма жидкости. ПНУГ обладает мощным натрийуретическим и диуретическим действием и ингибирует выделение АДГ [12].

Витальные ионы питьевой воды физиологически активны и в зависимости от концентраций всасываются из желудочно-

Таблица 7

Ионный состав жидкостей внутриклеточного, межклеточного и сосудистого секторов организма [8, 13]

Ион	Концентрация ионов, ммоль/л		
	внутриклеточная	межклеточная	сосудистая
Na ⁺	10	140	142
K ⁺	110	4	4
Ca ²⁺	<1	5	2,5
Mg ²⁺	50	2	1,5
Cl ⁻	4	109	102
Бикарбонаты	10	26	24

Таблица 8

Диуретическая и ионоуретическая функция почек крыс при действии $Mg\ 20,0\text{ мг/дм}^3$ (опыт) в питьевой воде на организм через месяц от начала опыта

Параметр	Показатель (в моче)			
	до водной пробы		после водной пробы	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Диуретическая функция:				
диурез, мл/100г/ч	$0,29 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02^{\bullet}$	$1,35 \pm 0,06$	$1,34 \pm 0,07$
скорость клубочковой фильтрации, мл/100г/ч	$28,57 \pm 1,51$	$24,21 \pm 2,32$	$35,99 \pm 2,33$	$34,93 \pm 3,39$
реабсорбция жидкости, %	$98,99 \pm 0,08$	$99,33 \pm 0,05$	$96,19 \pm 0,17$	$96,00 \pm 0,25$
осмотическое очищение, мл/100г/ч	$0,84 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,07$	$31,01 \pm 4,29$	$0,99 \pm 0,14$
осмотическая концентрация мочи, Мосм/л	$982 \pm 89,5$	$1652,11 \pm 81,51^{\bullet}$	$162,80 \pm 20,51$	$217,10 \pm 27,04$
Ионоуретическая функция:				
экскреция Ca^{2+} , мм/100г/ч	$1,22 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,15$	$0,82 \pm 0,17$	$1,40 \pm 0,32$
экскретируемая фракция Ca^{2+} , %	$1,96 \pm 0,24$	$1,61 \pm 0,22$	$0,94 \pm 0,35$	$1,95 \pm 0,51$
экскреция Mg^{2+} , мм/100г/ч	$0,94 \pm 0,10$	$0,54 \pm 0,06^{\bullet}$	$3,84 \pm 0,27$	$4,01 \pm 0,21$
экскретируемая фракция Mg^{2+} , %	$4,72 \pm 0,36$	$3,32 \pm 0,27^{\bullet}$	$15,47 \pm 1,00$	$17,06 \pm 0,89$
экскреция Na^{+} , мм/100г/ч	$12,28 \pm 1,14$	$7,78 \pm 1,18^{\bullet}$	$5,05 \pm 0,88$	$9,09 \pm 1,77$
экскретируемая фракция Na^{+} , %	$0,30 \pm 0,02$	$22,49 \pm 2,60^{\bullet}$	$0,10 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,04$
экскреция K^{+} , мм/100г/ч	$15,87 \pm 1,62$	$8,68 \pm 1,42^{\bullet}$	$36,78 \pm 2,97$	$42,27 \pm 4,90$
экскретируемая фракция K^{+} , %	$8,09 \pm 1,18$	$5,01 \pm 0,72$	$14,40 \pm 1,02$	$17,08 \pm 1,33$

Примечание. $\bullet$ – статистически значимые отличия от контроля.

кишечного тракта в кровь (6). Всасывание солей, содержащихся в химусе, происходит после растворения в воде и последующей их диссоциации на витальные и органотропно-облигатные ионы. Этот процесс контролируется нейро-гормонально в зависимости от состояния гомеостаза ионов в транскорпоральном и интракорпоральном циклах метаболизма питьевой воды. Следовательно, диапазоны допустимой гигиенической нормы концентраций каждого из витальных ионов и органотропно-облигатных элементов в питьевой воде являются важным условием устойчивости водно-солевого обмена в организме человека. Избыток или дефицит ионов в питьевой воде может привести к напряжению механизмов регуляции их гомеостаза, мобилизации резервных ресурсов организма и даже к срыву адаптационных процессов.

Гигиеническое обоснование границ ДГН иона (элемента) в питьевой воде решается путём моделирования ионного состава воды и применения специфических нагрузочных проб на организм: пероральной водной пробы (1–2% питьевой воды однократно от массы тела человека, 3–5% для животных) и ионных нагрузочных проб витальными катионами Na^{+} , K^{+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} [1, 2, 4, 5, 15, 21]. В хроническом эксперименте водная проба проводится однократным введением контрольной питьевой воды через зонд в желудок в объёме 5% от массы тела животного. При всасывании воды из желудочно-кишечного тракта в порталном участке системы кровообращения возникает гипоосмия, которая вызывает возбуждение осморорецепторов печени. Это приводит к ингибированию секреции АДГ из задней доли гипофиза, что вызывает торможение факультативной реабсорбции воды в почечных канальцах, показателем которого служит экскреция осмотически свободной воды и развитие водного диуреза. При этом сопутствующим процессом, способствующим сохранению осмотического гомеостаза, как правило, является уменьшение экскреции Na^{+} за счёт увеличения его реабсорбции в дистальном сегменте нефрона вследствие повышения концентрации альдостерона, уменьшения АДГ и окситоцина в крови. В этом процессе принимают участие также кортизол и другие специфические для исследуемого иона гормоны [2, 22]. Водная проба уменьшает напряжение осморегулирующей функции почек и способствует нормализации объёмного, осмотического и ионного гомеостаза. Нор-

мализация гомеостатических показателей после водной пробы свидетельствует о благоприятной динамике процесса адаптации почек к заданному объёму жидкостей и концентрации ионов или органотропно-облигатных элементов в питьевой воде.

Ионные нагрузочные пробы применяются в двух вариантах: 1) путём дробного повышения концентрации исследуемого химического вещества в питьевой воде в отдельные периоды хронического эксперимента;

2) путём однократных введений солей натрия, калия, кальция или магния в желудок в виде растворов в контрольной питьевой воде.

Натриевая нагрузочная проба (3%-м раствором $NaCl$ в объёме 5 мл/100 г массы тела животного или 100 мг/кг в объёме 10 мл/кг для человека) вызывает в организме гипернатриемию в воротной вене и стимулирует активацию осмо- и натрийрецепторов печени [4, 5, 15,]. Это приводит к выделению АДГ, окситоцина и уменьшению концентрации альдостерона в плазме крови. Одновременно происходит подавление симпатической импульсации в почечных нервах, уменьшение количества катехоламинов в крови и торможение секреции ренина. В итоге формируется специфическая натрийрегулирующая почечная реакция, проявляющаяся торможением диуреза и повышением натрийуреза.

Калиевая ионная нагрузочная проба (1%-м раствором KCl в объёме 5 мл/100 г массы тела животного или 50 мг/кг в объёме 10 мл/кг для человека) вызывает возбуждение калиевых рецепторов печени и включение калийрегулирующего рефлекса, выражающегося калийурезом и уменьшением экскреции осмотически свободной воды, обусловленных повышением секреции АДГ и альдостерона [1, 21].

Магниева проба (1%-м раствором $MgCl_2$ в том же объёме воды для животных или 10 мг/кг в объёме 10 мл/кг для человека) вызывает магнийрегулирующий рефлекс, выражающийся снижением диуреза и повышением экскреции магния с мочой [14, 16]. Реакция развивается под влиянием вазопрессина, паратиреоидина и тиреокальцитонина с эффектом снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения реабсорбции жидкости в канальцах нефронов. Одновременное повышение экскретируемой фракции Mg^{2+} в моче свидетельствует о преобладании канальцевого механизма магнийуретической реакции.

Кальцевая нагрузочная проба испытана нами только на крысах путём повышения концентрации иона в питьевой воде в процессе хронического 6-месячного эксперимента [3]. Концентрация Ca^{2+} в крови находится под постоянным специфическим гормональным контролем тиреокальцитонина и паратгормона (ПТГ) при участии гормоноподобного пептида кальцитриола (витамин D). При гиперкальциемии ПТГ ограничивает всасывание Ca^{2+} из тонкого кишечника в кровь, его реабсорбцию в почках и стимулирует кальцийурез. Паратгормон стимулирует гиперкальциемию за счёт выхода Ca^{2+} в кровь из депо (костной ткани), повышения его всасывания в желудочно-кишечном тракте и торможения реабсорбции иона в почках при участии кальцитриола [10].

Методической основой для использования ионных нагрузочных проб с целью обоснования ДГН витальных ионов или органотропно-облигатных химических элементов в питьевой воде являются следующие физиологические закономерности, выявленные при использовании водной пробы и ионных нагрузок, описанных выше, на организм:

- при длительном потреблении питьевой воды с дефицитом иона экскреция его почками в ответ на ионную нагрузочную пробу снижается, а с избыточным содержанием иона развивается адаптационная почечная реакция с гиперниоурией. При этом метаболизм иона переходит на новый гомеостатический уровень с возможным последующим напряжением механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза и адаптационных ресурсов вплоть до их истощения;
- для обоснования ДГН витальных ионов питьевой воды выбор их концентраций целесообразно проводить в предварительном субхроническом 1-2-месячном эксперименте с водной пробой и ионными нагрузками для оценки уровня функционирования регуляторных механизмов водно-солевого гомеостаза, учёт которых необходим в последующем хроническом физиолого-гигиеническом эксперименте.

Примером такого методического подхода может быть выбор минимальных концентраций (доз) магния для обоснования его ДГН в питьевой воде, выполненный нами в субхроническом эксперименте.

На взрослых крысах самцах линии Vistar, содержащихся на свободном питьевом режиме и стандартном корме, в субхроническом одномесечном эксперименте проверялась функция почек при заданных концентрациях магния в питьевой воде. Для контрольной группы крыс концентрация Mg^{2+} в питьевой воде составляла 6,0 мг/дм³, а для опытной группы была увеличена до 20,0 мг/дм³. У опытных крыс в первый месяц наблюдалось напряжение диуретической и осморегулирующей функций почек. Это выразилось снижением диуреза за счёт повышения относительной реабсорбции жидкости, а также увеличением осмолярности мочи при парадоксальном снижении экскреции ионов, что свидетельствовало о наступлении первой фазы адаптивной реакции (табл. 8). После водной пробы процесс регуляции водно-солевого гомеостаза у подопытных крыс нормализовался вследствие уменьшения напряжения осморегулирующих механизмов и нормализации функции почек к действию Mg^{2+} питьевой воды в концентрации 20,0 мг/дм³. Это показало, что концентрации Mg^{2+} 6,0 и 20,0 мг/дм³ могут быть испытаны в хроническом эксперименте по обоснованию ДГН магния в питьевой воде.

Заключение

На основе учёта фундаментальных механизмов регуляции водно-солевого обмена впервые представлена физиолого-гигиеническая модель метаболизма питьевой воды, состоящая из транскорпорального и интракорпорального циклов регуляции жидкости и ионов в организме. Выделены семь витальных ионов питьевой воды, обеспечивающих гомеостаз внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма. Показано, что витальные ионы и органотропно-облигатные химические элементы должны иметь диапазон допустимой гигиенической нормы в питьевой воде для поддержания водно-солевого гомеостаза в организме. Установление ДГН минеральных элементов питьевой воды целесообразно проводить в хроническом гигиеническом эксперименте с применением физиологических нагрузочных проб на систему регуляции водно-солевого обмена.

Литература (пп. 25–30 см. References)

1. Айзман Р.И. Влияние водно-калиевой нагрузочной пробы на функцию почек. *Физиология человека*. 1981; 7 (4): 687-692.
2. Айзман Р.И., Великанова Л.К. Оценка водно-солевого обмена и функции почек с помощью нагрузочных проб. В кн.: *Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине*. Новосибирск, 1980: 5-13.
3. Айзман Р.И., Недовесова С.А., Трофимович Е.М., Турбинский В.В. Функциональное состояние почек у животных при потреблении питьевой воды с повышенным содержанием кальция. *Медицина труда и экология человека*. 2016; (4): 38-44.
4. Айзман Р.И., Петрова О.Н. Реакция почек подростков на водную и солевую нагрузку. В кн.: *Возрастные особенности морфологии и физиологии человека*. Новосибирск, 1981: 81-94.
5. Айзман Р.И., Тернер А.Я. Возрастные особенности ионорегулирующей функции почек. *Физиология человека*. 1989; 4: 78-86.
6. Диксон М.Д., Уэбб Э. Ферменты. М.: «Мир»; 1966.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы патохимии*. «ЭЛБИ-СПб»; Санкт-Петербург; 2001.
8. Кerpель-Фронius Э. *Патология и клиника водно-солевого обмена*. Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии; 1964.
9. Ленинджер А. *Биохимия*. М.: Мир; 1985.
10. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. *Биохимия человека: В 2-х томах*. Т. 2. Пер. с англ.: М.: Мир, 1993. 415 с.
11. Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз – роль рефлексов, гормонов, инкретинов, аутокинов. *Научные труды III физиологов СНГ*. Ялта; 2011; 7-9.
12. Наточин Ю.В. Физиология человека: почка. *Физиология человека*. 2010; 36(5): 9-18.
13. Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Соотношение катионов в жидкостях внутренней среды у водных и наземных организмов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013; 99 (3): 383- 91.
14. Недовесова С. А., Трофимович Е. М., Турбинский В. В., Айзман Р. И. Влияние длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием магния на функции почек у животных. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2017; (1): 216-29.
15. Орехов К.В. Айзман Р.И., Великанова Л.К., Тернер А.Я., Финкинштейн Я.Д., Трофимович Е.М. Возрастные аспекты исследования водно-солевого обмена и функций почек у человека с помощью водной и водно-солевых функциональных проб. Методические рекомендации. Утверждены МЗ СССР 28.12.83 г., № 11-14/22-6.
16. Пантюхин И.В., Финкинштейн Я.Д. Рефлекторные механизмы поддержания магниевого гомеостаза. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1977; 84 (7): 7-11.
17. Саркисов Г.Н. Структурные модели воды. *Успехи физических наук*. 2006; 176 (8): 833-945.
18. Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. М.: Издательство «Мир»; 2004.
19. Трофимович Е.М. Гигиеническая антропопатология. *Гигиена и санитария*. 2003; (6): 43-7.
20. Трофимович Е.М. Метаболизм питьевой воды. Гигиенический аспект. *Сборник. Материалы Пленума Научного Совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды*. М. МЗ РФ, ОМН РАН. 2016: 428-31.
21. Трофимович Е.М., Айзман Р.И., Крашенинина Г.И., Герасев А.Д. *Обмен калия и его гигиеническое значение*. Новосибирск, Изд-во НГПУ, 2004, 40 с.
22. Финкинштейн Я.Д. *Осморегулирующая система организма высших животных*. Новосибирск: Наука; 1983.
23. Хуго Ф. *Нейрохимия. Основы и принципы*. (перевод с англ.). М.: Издательство «Мир»; 1990.
24. *Человек. Медико-биологические данные. Международная комиссия по радиологической защите*. М.: Медицина; 1977.

References

1. Aizman R.I. Vliyanie vodno-kalievoy nagruzochnoy proby na funkciyu pochk. *Fiziologiya cheloveka*. 1981; 7 (4): 687-692.
2. Aizman R.I., Velikanova L.K. Otsenka vodno-solevogo obmena i funktsii pochk s pomoshch'yu nagruzochnykh prob. In.: *Novye metody nauchnykh issledovaniy v klinicheskoy i eksperimental'noy medicine*, Novosibirsk, 1980: 5-13.
3. Aizman R.I., Nedovesova S.A., Trofimovich E.M., Turbinskiy V.V. Funktsional'noe sostoyanie pochk u zhivotnykh pri potreblenii pit'evoy vody s povyshennym soderzhaniam kal'ciya. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2016; (4): 38-44.
4. Aizman R.I., Petrova O.N. Reaktsiya pochk podrostkov na vodnuyu i solevuyu nagruzku. In.: *Vozrastnye osobennosti morfologii i fiziologii cheloveka*. Novosibirsk, 1981: 81-94.
5. Aizman R.I., Turner A.YA. Vozrastnye osobennosti ionoreguliruyushchei funktsii pochk. *Fiziologiya cheloveka*. 1989; 4: 78-86.
6. Dikson M.D., Uebbe E. *Fermenty*. Moscow: «Mir»; 1966.
7. Zajchik A.S.H., Churilov L.P. *Osnovy patohimii*. «ELBI-SPb»; Sankt-Peterburg; 2001.

8. Kerpel'-Fronius E. *Patologiya i klinika vodno-solevogo obmena*. Budapest: Izd-vo Akademii nauk Vengrii; 1964.
9. Lenindzher A. *Biohimiya*. Moscow: Mir; 1985.
10. Marri R., Grenner D., Mejes P., Roduell V. *Biohimiya cheloveka*: 2. Moscow: Mir, 1993. 415 p.
11. Natochin Yu.V. Vodno-solevoj gomeostaz – rol' reflektsov, gormonov, inkretinov, autakoidov. *Nauchnye trudy III fiziologov SNG*. YAlta; 2011; 7-9.
12. Natochin Yu.V. Fiziologiya cheloveka: pochka. *Fiziologiya cheloveka*. 2010; 36 (5): 9-18.
13. Natochin Yu.V., Shahmatova E.I. Sootnoshenie kationov v zhidkostyah vnutrennej sredy u vodnyh i nazemnyh organizmov. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013;99 (3): 383- 91.
14. Nedovesova S.A., Trofimovich E.M., Turbinskij V.V., Aizman R.I. Vliyaniye dlitel'nogo potrebleniya pit'evoy vody s povyshennym soderzhaniem magniya na funktsii pochek u zhivotnyh. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2017; (1): 216-29.
15. Orekhov K.V., Aizman R.I., Velikanova L.K., Terner A.YA., Finkinshtejn Ya.D., Trofimovich E.M. Vozrastnye aspekty issledovaniya vodno-solevogo obmena i funktsij pochek u cheloveka s pomoshch'yu vodnoj i vodno-solevyh funktsional'nyh prob. Metodicheskie rekomendatsii. *Uverzhdeny MZ SSSR*, 28.12.83 g., № 11-14/22-6.
16. Pantyuhin I.V., Finkinshtejn Ya.D. Reflektornye mekhanizmy podderzhaniya magnievol'no gomeostaza. *Byul. eksperim. biol. i med.* 1977; 84 (7): 7-11.
17. Sarkisov G.N. Strukturnye modeli vody. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 2006; 176 (8): 833-945.
18. Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v medicine. Moscow: Izdatel'stvo «Mir»; 2004.
19. Trofimovich E.M. Gigienicheskaya antropopatologiya. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2003; (6): 43–7.
20. Trofimovich E.M. Metabolizm pit'evoy vody. Gigienicheskij aspekt. *Sbornik. Materialy Plenuma Nauchnogo Soveta RF po ekologii cheloveka i gigiene okruzhayushchej sredy*. M. MZ RF, OMN RAN. 2016: 428–31.
21. Trofimovich E.M., Aizman R.I., Krasheninina G.I., Gerashev A.D. *Obmen kaliya i ego gigienicheskoe znachenie*. Novosibirsk, Izd-vo NGPU, 2004, 40 p.
22. Finkinshtejn Ya.D. *Osmoregulyuyushchaya sistema organizma vysshih zhivotnyh*. Novosibirsk: Nauka; 1983.
23. Hugo F. Neirohimiya. *Osnovy i principy*. Transl. from engl. Moscow: Izdatel'stvo «Mir»; 1990.
24. Chelovek. Mediko-biologicheskie dannye. Mezhdunarodnaya komissiya po radiologicheskoy zashchite. M.: Medicina; 1977.
25. Bankir L., Bichet D.G., Morgenthaler N.G. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J. Intern. Med.* 2017; 282 (4): 284-97.
26. Knepper M.A. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism^ regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: F3-F12.
27. Mai T.N., Garland E.M., Diedrich A., Robertson D. Hepatic and renal mechanisms underlying the osmopressor response. *Auton Neuroscience*, 2017; 203: 58-66.
28. Orth D.N., Kovacs W.J. The adrenal cortex. Eds. Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. W.B. Sanders, Philadelphia, 1998: 517-664.
29. Verbalis J.G. Disorders of Water Metabolism. Chapter 2. In: *Contemporary Endocrinology: Handbook of Diagnostic Endocrinology*. Ed. J.E. Hall and L.K. Nieman. Humana Press Inc., Totowa, NJ.:23-51.
30. Zimmerman C.A., Lin Y.C., Leib D.E., Guo L., Huey E.L., Daly G.E., Chen Y., Knight Z.A. Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. *Nature*. 2016. 537 (7622): 680-4.